

COMITÉ D'EXPERTS EN EXAMEN DU PPEA (CEEP)**Recommandation finale au sujet du gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg) dans le traitement de la leucémie myéloïde aigüe**

Médicament	Gemtuzumab ozogamicine (Mylotarg)
Critère de remboursement demandé	En association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe de novo et exprimant le CD33, qui n'ont pas été traités encore. Le gemtuzumab ozogamicine n'est pas indiqué dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aigüe.
Demandeur	Pfizer Canada ULC
Fabricant	Pfizer Canada ULC
Date de l'avis de conformité	Le 28 novembre 2019
Date de présentation de la demande	Le 9 août 2019
Parution de la recommandation initiale	Le 30 janvier 2020
Parution de la recommandation finale	Le 2 avril 2020

Les ministères de la Santé provinciaux et territoriaux (à l'exception de celui du Québec) ont présidé à la création du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS, chargé d'évaluer les médicaments anticancéreux et de formuler des recommandations afin d'éclairer la prise de décisions sur le remboursement de ces médicaments. Le PPEA uniformise et clarifie l'évaluation des anticancéreux en examinant les preuves cliniques, la rentabilité et le point de vue des patients.

Recommandation finale du CEEP

Le CEEP formule la présente recommandation finale après avoir réexaminé la recommandation initiale et pris en compte la rétroaction des parties prenantes. La recommandation finale remplace la recommandation initiale.

Coût du médicament	
Coût approximatif du médicament par patient, par mois (28 jours) :	20 000 \$ le flacon de 4,5 mg

<p>Recommandation du CEEP</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Rembourser</p> <p><input type="checkbox"/> Rembourser sous réserve de critères cliniques ou de conditions*</p> <p><input type="checkbox"/> Ne pas rembourser</p> <p>* Si les conditions ne sont pas respectées, le CEEP recommande alors de ne pas rembourser le médicament.</p>	<p>Le CEEP recommande le remboursement du gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine dans le traitement des adultes atteints de leucémie myéloïde aigüe (LMA) de novo et exprimant le CD33, qui n'ont pas fait l'objet d'un traitement. Le gemtuzumab ozogamicine n'est pas indiqué dans le traitement de la leucémie promyélocytaire aigüe (LPA).</p> <p>Pour être admissibles au traitement, les patients doivent être des adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (selon la classification des groupes de risque 2017 de l'European LeukemiaNet [ELN]). Toutefois, si le risque cytogénétique auparavant inconnu d'un patient s'avère défavorable, le CEEP recommande l'arrêt du traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Le gemtuzumab ozogamicine, en association avec la daunorubicine et la cytarabine, devrait être administré en un cycle d'induction; si un second cycle d'induction est nécessaire, le gemtuzumab ozogamicine ne devrait pas en faire partie. En ce qui concerne les patients parvenus à une rémission complète après l'induction, le gemtuzumab ozogamicine en association avec un traitement de consolidation usuel par la cytarabine ou avec un traitement de consolidation par la cytarabine et la daunorubicine est permis pour un maximum de deux cycles.</p> <p>Le Comité formule cette recommandation parce qu'il est convaincu que l'ajout du gemtuzumab ozogamicine à la daunorubicine et à la cytarabine procure un bénéfice clinique net, tenant à une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la survie sans événement (SSE) et des avantages sur le plan de la survie observés dans une méta-analyse de données sur les patients individuels. Le CEEP émet cette recommandation même s'il reconnaît qu'il n'existe pas de données sur la qualité de vie et que le traitement par le gemtuzumab ozogamicine est associé à des toxicités gérables, mais non négligeables.</p> <p>Le CEEP estime que le gemtuzumab ozogamicine correspond aux valeurs des patients puisqu'il donne accès à des options de traitement additionnelles et efficaces. Cependant, le CEEP remarque que l'impact du médicament sur la qualité de vie des patients comparativement à celui d'autres options de traitement est incertain.</p> <p>Le Comité conclut que, selon l'analyse économique soumise par le promoteur et au prix soumis, le gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine peut être considéré comme rentable comparativement à la daunorubicine et à la cytarabine chez cette population de patients. La part du marché pourrait être plus importante que prévu; par conséquent, l'incidence budgétaire soumise de l'ajout du gemtuzumab ozogamicine à la daunorubicine et à la cytarabine pourrait être sous-estimée et s'avérer en réalité beaucoup plus élevée.</p>
--	---

Prochaines étapes possibles pour les parties prenantes

Ententes de prix pour limiter l'incidence budgétaire

Comme le CEEP constate que le gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine chez les adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu, offre un bénéfice clinique net, il propose aux autorités de la santé d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de coûts afin d'en améliorer l'abordabilité.

Rapidité d'obtention du résultat du test cytogénétique et admissibilité des patients ayant un risque cytogénétique inconnu

Le CEEP convient que le test cytogénétique est nécessaire pour déterminer le risque avant d'instaurer un traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Le test cytogénétique est offert dans l'ensemble des provinces et territoires; cependant, la rapidité d'obtention des résultats varie. Par conséquent, il serait préférable que les autorités de la santé exigent un test cytogénétique rapide. Les patients adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités devraient se voir offrir le test en priorité. Dans le cas où le risque cytogénétique du patient est inconnu (en raison de l'échec du test) ou où les résultats du test cytogénétique ne sont pas encore disponibles, le gemtuzumab ozogamicine pourrait être administré en traitement d'induction. Les patients peuvent commencer un traitement de consolidation par le gemtuzumab ozogamicine lorsqu'ils ont la confirmation que leur risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (en raison de l'échec du test). Toutefois, si le risque cytogénétique auparavant inconnu d'un patient s'avère défavorable, le CEEP recommande l'arrêt du traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Le CEEP ne recommande pas l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine chez les patients ayant un risque cytogénétique défavorable.

Veillez noter que les questions du Groupe consultatif provincial (GCP) sont abordées en détail dans le résumé des délibérations du CEEP et dans un tableau récapitulatif à l'annexe 1.

Résumé des délibérations du CEEP

En vertu du [cadre de délibération du CEEP](#), la recommandation au sujet du remboursement d'un médicament se fonde sur quatre critères :

Le bénéfice clinique	Les valeurs et les attentes des patients
L'évaluation économique	La faisabilité de l'adoption

Au Canada, le taux d'incidence corrigé en fonction de l'âge de la LMA est de 4,1 sur 100 000 et qu'en 2019, on estimait à environ 1 675 le nombre nouveaux cas de LMA au pays. La LMA est diagnostiquée principalement chez les adultes, avec une légère prédominance chez les hommes, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans. Le taux de survie globale sur cinq ans des patients atteints de LMA est de 21 %.

Le CEEP a examiné les options de traitement offertes comme la daunorubicine (ou l'idarubicine) et la cytarabine (protocole 3 et 7), qui sont utilisées pour induire une rémission, alors que la cytarabine à forte dose (HiDAC) est utilisée pour la consolidation au Canada. La fludarabine, l'idarubicine, le facteur stimulant les colonies de granulocytes et la cytarabine à forte dose (FLAG-IDA) forment un régime posologique offert dans certaines provinces ou certains territoires pour induire la rémission. Dans la plupart des provinces et territoires du Canada, la midostaurine est financée en association avec la chimiothérapie d'induction usuelle par la cytarabine et la daunorubicine (ou l'idarubicine) et avec la chimiothérapie de consolidation par la cytarabine dans le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène de la tyrosine kinase 3 apparenté à FMS (FLT3). En outre, bien que la greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique (GCSH allogénique) offre un potentiel de guérison, il s'agit d'une intervention risquée sur le plan médical qui requiert de nombreuses ressources et qui n'est offerte qu'à une faible proportion de patients atteints de LMA. Dans l'ensemble, le CEEP reconnaît que même s'il existe des options de traitement pour ces patients, il y a un besoin constant de trouver des options de traitement efficaces qui offrent un avantage potentiel sur le plan de la survie.

Le CEEP a discuté d'un essai de supériorité de phase III randomisé et ouvert (Acute Leukemia French Association [ALFA]-0701) qui évalue l'efficacité et l'innocuité d'une chimiothérapie d'induction par la daunorubicine et la cytarabine avec ou sans gemtuzumab ozogamicine chez des patients atteints de LMA âgés de 50 à 70 ans et n'ayant pas fait l'objet de traitement, quel que soit le statut d'expression de l'antigène CD33 sur les cellules blastiques leucémiques (c.-à-d. expression ou non du CD33, ou expression inconnue). Le Comité note que l'expression du CD33 n'est pas une exigence dans l'essai ALFA-0701, alors que la demande de remboursement concerne les patients atteints de LMA exprimant le CD33 seulement. Il reconnaît toutefois que moins de 1 % des patients dont on connaissait le statut du CD33 n'exprimaient pas le CD33 et que cette information n'était pas disponible pour plus du quart des patients. Également, le groupe d'orientation clinique (GOC) affirme qu'au moment du diagnostic, le CD33 est exprimé dans la majorité des cas de LMA (plus de 90 %) et que les patients chez qui le CD33 n'est pas exprimé au moment du diagnostic ont peu de chances de tirer des avantages cliniquement importants de l'ajout du gemtuzumab ozogamicine. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine chez les patients dont la LMA n'exprime pas le CD33 n'est pas recommandée.

Le CEEP a discuté du fait qu'une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSE a été observée. Les taux de rémission complète ou de rémission complète avec rétablissement incomplet de la numération plaquettaire (RC/RCp) ne sont pas statistiquement différents entre le groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine et le groupe témoin, et il n'y a pas d'amélioration statistique de la survie globale. Cependant, un avantage lié à la survie a été observé chez les patients ayant un risque cytogénétique favorable et intermédiaire dans une métaanalyse de données sur les patients individuels d'ALFA-0701 combinée à quatre autres essais cliniques randomisés. À la lumière des résultats des analyses par sous-groupes de la métaanalyse, le CEEP convient que le bénéfice clinique associé au gemtuzumab ozogamicine semble être propre aux patients dont le risque cytogénétique est soit favorable ou intermédiaire, et qu'il ne semble pas s'appliquer aux patients présentant un risque cytogénétique défavorable. De plus, les cliniciens inscrits ont convenu que le bénéfice du gemtuzumab ozogamicine semble plus important chez les patients ayant un risque favorable; cependant, on rapporte que, dans l'ensemble, tous les patients ont tiré des avantages du traitement. Également, dans le cadre des analyses par sous-groupes prédéterminés dans ALFA-0701 (à deux ans chez la population en intention de traiter modifiée), pour les patients dont le risque cytogénétique est favorable ou intermédiaire, la SSE est plus longue dans le groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine, ce qui n'est pas le cas des patients ayant un risque cytogénétique défavorable. Le CEEP reconnaît que bien que l'essai n'ait pas la puissance nécessaire pour déterminer l'effet du traitement sur un sous-groupe, il est raisonnable de limiter le remboursement du gemtuzumab ozogamicine aux patients ayant un risque cytogénétique favorable, intermédiaire ou inconnu, en raison de la cohérence des résultats dans ces sous-groupes avec les résultats de l'analyse primaire, et étant donné qu'un avantage sur le plan de la survie a été observé chez les patients ayant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire dans la métaanalyse de données sur les patients individuels. En outre, le CEEP partage

l'avis du GOC selon lequel il est raisonnable de limiter la recommandation aux patients ayant un risque cytogénétique favorable, intermédiaire ou inconnu.

Le CEEP a discuté du profil d'innocuité du gemtuzumab ozogamicine et note que le gemtuzumab est associé à des taux excessifs de toxicité hématologique significative sur le plan clinique (rétablissement de la numération plaquettaire retardé et thrombopénie persistante) et à une incidence plus élevée d'hépatotoxicité et d'hémorragie de grade trois ou plus dans le groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine que dans le groupe témoin. Le CEEP note également le taux plus élevé de maladie veino-occlusive (MVO) hépatique observé chez les patients du groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine comparativement au groupe témoin; cependant, la différence n'est pas statistiquement significative. Dans l'ensemble, le CEEP conclut que le gemtuzumab ozogamicine est associé à des toxicités gérables, mais non négligeables.

Le CEEP conclut donc que l'ajout du gemtuzumab ozogamicine à la daunorubicine et à la cytarabine offre un bénéfice clinique net, tenant à une amélioration cliniquement importante et statistiquement significative de la SSE et des avantages sur le plan de la survie observés dans une métaanalyse de données sur les patients individuels. Il recommande le remboursement de ce médicament même s'il reconnaît qu'il n'existe pas de données sur la qualité de vie et que le traitement par le gemtuzumab ozogamicine est associé à des toxicités gérables, mais non négligeables.

Le CEEP a discuté des commentaires d'un groupe de patients, la Société de leucémie et lymphome du Canada. Les patients atteints de LMA accordent de l'importance à l'accès à des options de traitement additionnelles et efficaces, à la réduction des effets secondaires et à l'amélioration de la qualité de vie. Un patient atteint de LMA a été traité par le gemtuzumab ozogamicine dans le cadre d'un essai clinique. Bien que le patient ait décrit le processus de traitement comme étant pratique (c.-à-d. la possibilité de recevoir le traitement à son hôpital local), il a été retiré de l'essai en raison des effets secondaires (thrombopénie), qui reflètent précisément les événements indésirables observés dans l'essai ALFA-0701. Dans l'ensemble, le CEEP convient que le gemtuzumab ozogamicine correspond aux valeurs des patients puisqu'il permet d'avoir des options de traitement additionnelles et efficaces. Cependant, il remarque que l'impact du médicament sur la qualité de vie des patients comparativement à celui d'autres options de traitement est incertain.

Le CEEP a également discuté du rapport coût/efficacité de l'ajout du gemtuzumab à la daunorubicine et à la cytarabine comparativement à celui de la daunorubicine et de la cytarabine chez cette population de patients. Le Comité a examiné les estimations fournies par le promoteur et le groupe d'orientation économique (GOE) du PPEA, et en particulier les analyses de cas du promoteur et du GOE, qui portent sur les patients ayant un risque cytogénétique favorable, intermédiaire ou inconnu (c.-à-d. tous les patients sauf ceux ayant un risque cytogénétique défavorable). Le modèle économique présenté par le GOE comporte des limites, notamment la complexité du modèle et le manque de transparence; l'incertitude découlant de l'hétérogénéité de la population (l'inclusion de patients atteints de LMA n'exprimant pas le CD33), l'extrapolation à long terme de la survie globale, l'horizon temporel trop long et l'augmentation des utilités (influencées par la toxicité des traitements); et l'omission de certains coûts liés à la surveillance et à la prise en charge des événements indésirables. Le pourcentage de patients recevant une GCSH après une rechute est le principal facteur qui influence le coût différentiel, alors que l'horizon temporel est le principal facteur qui influence l'efficacité différentielle. Le CEEP note que la meilleure estimation du GOE tient compte d'un horizon temporel de 15 ans et que les probabilités d'une GCSH pour les patients en rechute sont considérées comme identiques dans les deux groupes. En plus de son estimation du meilleur scénario, le GOE a effectué une analyse de cas qui exclut les patients ayant un risque cytogénétique défavorable et appliqué ce cas à son estimation du meilleur scénario. Cette méthodologie a mené à une diminution environ de moitié de l'estimation du meilleur scénario du GOE. Étant donné les limites du modèle économique soumis, le CEEP conclut qu'en se fondant sur l'analyse économique du promoteur et au prix soumis, le gemtuzumab ozogamicine associé à la daunorubicine et à la cytarabine peut être considéré comme rentable comparativement à la daunorubicine et à la cytarabine chez les adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (d'après la classification des risques de l'ELN 2017).

Le CEEP a examiné la faisabilité de la mise en œuvre d'une recommandation de remboursement du gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine chez les adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (d'après la classification des risques de l'ELN 2017). Le Comité a discuté de l'incidence budgétaire, notant que les facteurs ayant la plus grande influence sur l'incidence budgétaire sont le nombre de patients admissibles au gemtuzumab ozogamicine et la portée de l'expansion du marché. Le GOC et le GOE considèrent que la part de marché des années un à trois est sous-estimée; le GOE a utilisé une part de marché différente, qui a mené à une incidence budgétaire plus importante sur une période de trois ans que celle présentée dans l'estimation du promoteur. Le CEEP remarque que l'incidence budgétaire comprend tous les patients, quel que soit leur risque cytogénétique, et qu'aucune analyse de cas excluant les patients ayant un risque cytogénétique défavorable n'a été demandée ou effectuée par le GOE (9 % des patients de l'essai ALFA-0701 ont un risque cytogénétique défavorable). Il croit néanmoins que la part de marché des années un à trois est sous-estimée; par conséquent, l'incidence budgétaire soumise de l'ajout

du gemtuzumab ozogamicine à la daunorubicine et à la cytarabine pourrait être sous-estimée et s'avérer en réalité beaucoup plus élevée. Ainsi, le CEEP propose que les autorités sanitaires envisagent de négocier des ententes de prix ou des structures de coût pour en améliorer l'abordabilité.

Également, le CEEP convient que le test cytogénétique de détermination du risque est nécessaire avant l'instauration d'un traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Ce test est offert dans l'ensemble des provinces et territoires; cependant, la rapidité d'obtention des résultats varie. Par conséquent, il serait préférable que les autorités de la santé exigent un test cytogénétique rapide. Les patients peuvent commencer un traitement d'induction par le gemtuzumab ozogamicine lorsqu'ils ont la confirmation que leur risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (en raison de l'échec du test) ou lorsque les résultats de leur test cytogénétique ne sont pas encore disponibles; les patients peuvent commencer un traitement de consolidation lorsqu'ils ont la confirmation que leur risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (en raison de l'échec du test). Si le risque cytogénétique auparavant inconnu d'un patient s'avère défavorable, le CEEP recommande l'arrêt du traitement par le gemtuzumab ozogamicine.

Au réexamen, le CEEP discute de la rétroaction du promoteur concernant la définition du risque cytogénétique inconnu. Le Comité convient que le test cytogénétique est nécessaire pour déterminer le risque avant l'instauration d'un traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Le test cytogénétique est offert dans l'ensemble des provinces et territoires; cependant, la rapidité d'obtention des résultats varie. Par conséquent, il serait préférable que les autorités de la santé exigent un test cytogénétique rapide. Dans le cas où le risque cytogénétique du patient est inconnu (en raison de l'échec du test) ou où les résultats du test cytogénétique ne sont pas encore disponibles, le gemtuzumab ozogamicine pourrait être administré en traitement d'induction. Les patients peuvent commencer un traitement de consolidation par le gemtuzumab ozogamicine lorsqu'ils ont la confirmation que leur risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (en raison de l'échec du test). Si le risque cytogénétique auparavant inconnu d'un patient s'avère défavorable, le CEEP recommande l'arrêt du traitement par le gemtuzumab ozogamicine.

Le traitement combiné comprenant le gemtuzumab ozogamicine consiste en un cycle d'induction et deux cycles de consolidation; si un second cycle d'induction est nécessaire, le gemtuzumab ozogamicine ne devrait pas en faire partie. Également, selon le GOC, le gemtuzumab ozogamicine en association avec deux cycles de traitement de consolidation par l'HiDAC en monothérapie offrirait des résultats comparables. Cependant, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel dans le cas où un troisième cycle de traitement de consolidation par l'HiDAC devait être administré, le gemtuzumab ozogamicine ne devrait pas en faire partie, étant donné l'absence de donnée appuyant l'ajout du gemtuzumab ozogamicine au-delà d'un cycle de chimiothérapie d'induction et de deux cycles de chimiothérapie de consolidation.

En dernier lieu, le Comité a délibéré sur les commentaires du GCP concernant les facteurs liés aux traitements actuellement financés, la population admissible, les facteurs de mise en œuvre, et la séquence et la priorité des traitements. Veuillez vous référer au tableau sommaire à l'annexe 1 pour plus de détails.

LES PREUVES EN BREF

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS a délibéré sur ce qui suit :

- une revue systématique du PPEA;
- des volets du rapport d'orientation clinique précisant le contexte clinique;
- une évaluation du modèle économique et de l'analyse d'impact budgétaire du fabricant;
- les conseils des groupes d'orientation clinique et économique du PPEA;
- les observations d'un groupe de défense des intérêts des patients, la Société de leucémie et lymphome du Canada;
- les commentaires de cliniciens inscrits : un document collaboratif au nom de six oncologues et de deux pharmaciens du Pediatric Oncology Group of Ontario, et trois commentaires de cliniciens individuels; un total de neuf oncologues et deux pharmaciens cliniciens ont émis des commentaires au nom des provinces de l'Ontario, de la Colombie-Britannique et de l'Alberta;
- les commentaires du Groupe consultatif provincial (GCP) du PPEA.

Le Comité s'est également penché sur les commentaires au sujet de sa recommandation initiale transmis par :

- un groupe de cliniciens du Comité consultatif sur les médicaments en hématologie d'Action cancer Ontario;
- le GCP;
- le demandeur (Pfizer Canada ULC).

La recommandation initiale du CEEP préconisait le remboursement du gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine chez les patients atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas

été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (d'après la classification des risques de l'ELN 2017). Selon la rétroaction obtenue au sujet de cette recommandation, le promoteur et le groupe de cliniciens inscrits appuient la recommandation et le GCP l'appuie en partie, mais n'appuie pas la conversion en recommandation finale.

Bénéfice clinique global

Portée de la revue systématique du PPEA

La revue vise à comparer l'innocuité et l'efficacité du gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine à celles de la daunorubicine et de la cytarabine dans le traitement des adultes atteints de LMA exprimant le CD33 (sauf la LPA) qui n'ont pas été traités.

Étude retenue : essai de supériorité de phase III — ALFA-0701

La revue systématique du PPEA porte sur un essai de supériorité de phase III randomisé et ouvert (ALFA-0701).

La revue du PPEA fournit également de l'information contextuelle sur le gemtuzumab ozogamicine chez les patients de moins de 18 ans ou de plus de 70 ans, sur son association avec d'autres traitements, sur son association avec la midostaurine ainsi qu'avec une association chimiothérapeutique chez les patients ayant reçu un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3, ainsi que sur une métaanalyse de cinq essais contrôlés randomisés visant à déterminer si les patients tirent des bénéfices du traitement par le gemtuzumab ozogamicine.

Population étudiée : patients âgés de 50 à 70 ans n'ayant pas fait l'objet de traitement

Les principaux critères d'admissibilité sont de ne pas avoir fait l'objet d'un traitement auparavant, d'être âgés de 50 à 70 ans, d'être atteints de LMA et d'avoir une fonction cardiaque normale. L'expression de l'antigène CD33 sur les cellules blastiques leucémiques n'était pas requise pour être admissible à l'étude.

Principaux résultats quant à l'efficacité : améliorations significatives sur les plans clinique et statistique de la SSE

Les principaux critères d'évaluation en matière d'efficacité sur lesquels se penche le CEEP sont la survie sans événement (SSE), qui est le critère d'évaluation principal, la rémission complète (RC), la survie globale (SG) et l'innocuité, qui sont les critères d'évaluation secondaires. L'essai ALFA-0701 montre que le gemtuzumab ozogamicine est associé à une SSE plus longue (rapport de risques instantanés [RRI] : 0,66; intervalle de confiance [IC] à 95 % de 0,49 à 0,89) que le témoin (13,6 mois par rapport à 8,5 mois). Cependant, les taux de RC/RCp ne sont pas statistiquement différents entre le groupe prenant le gemtuzumab ozogamicine et le groupe témoin (81,5 % et 73,6 %, respectivement). Également, il n'y a pas d'amélioration statistique de la survie globale (RRI : 0,81; IC à 95 % de 0,6 à 1,09).

Dans l'analyse par sous-groupes, l'avantage lié à la SSE du gemtuzumab ozogamicine semble être propre aux patients ayant un risque cytogénétique favorable ou intermédiaire (RRI : 0,46; IC à 95 % de 0,31 à 0,68; $p < 0,0001$), selon la définition des critères de l'International System for Human Cytogenetic Nomenclature [Système international de nomenclature cytogénétique humaine]. À l'inverse, la SSE des patients prenant le gemtuzumab ozogamicine et ayant un risque cytogénétique défavorable n'était pas manifeste (RRI : 1,11; IC à 95 % de 0,63 à 1,95; $p = 0,72$). Cette modification de l'effet a été remarquée de manière semblable lorsque deux systèmes de classification du risque génétique de la LMA différents ont été utilisés (celui du National Comprehensive Cancer Network et celui de l'ELN). Dans une autre analyse par sous-groupes exploratoire, le gemtuzumab ozogamicine procure un avantage sur le plan de la SSE même chez les patients porteurs d'une mutation à duplication interne en tandem du gène FLT3.

Par ailleurs, un avantage sur le plan de la survie a été observé dans une métaanalyse de données sur les patients individuels de l'essai ALFA-0701 combinée à quatre autres essais cliniques randomisés. Selon le GOC, le bénéfice clinique associé au gemtuzumab ozogamicine semble être propre aux patients dont le risque cytogénétique est soit favorable ou intermédiaire, et ne pas s'appliquer aux patients présentant un risque cytogénétique défavorable.

Résultats rapportés par les patients : non mesurés

Les résultats rapportés par les patients, incluant la qualité de vie, n'ont pas été mesurés dans l'essai ALFA-0701; ainsi, le CEEP n'est pas en mesure de se prononcer sur l'effet du gemtuzumab sur la qualité de vie.

Limites : essai ouvert; toutefois, la connaissance du traitement ne devrait pas influencer les résultats en matière d'efficacité

L'équipe des spécialistes de la méthodologie estime que, dans l'ensemble, l'étude a été bien menée. Bien qu'il s'agisse d'un essai ouvert, l'équipe de la méthodologie juge que la connaissance du traitement ne devrait pas influencer les résultats en matière d'efficacité étant donné que le critère d'évaluation principal est objectif, et qu'une revue indépendante et en insu de la SSE a été effectuée.

En ce qui concerne les limites, l'équipe de la méthodologie affirme qu'il faut prendre acte de la possibilité d'un biais de déclaration (p. ex. pour les événements indésirables subjectifs). La qualité de vie n'a pas été déclarée. Certains patients du groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine n'ont pas reçu le médicament comme prévu, mais il n'y a pas eu de changement de groupe. Un total de six patients du groupe témoin ont reçu le gemtuzumab ozogamicine après l'échec de l'induction et 24 l'ont reçu après une rechute. Tout effet lié au changement de traitement aurait une influence sur les résultats qui serait désavantageuse pour le gemtuzumab ozogamicine. L'analyse des critères d'évaluation secondaires ne tient pas compte des tests multiples; par conséquent, ces analyses sont considérées comme exploratoires. En outre, les tests multiples peuvent augmenter la probabilité d'erreur de type I et mener à des conclusions de faux positifs. Finalement, l'essai ALFA-0701 était financé par le fabricant Wyeth (Pfizer).

Innocuité : effets toxiques gérables, mais non négligeables

Dans l'essai ALFA-0701, le gemtuzumab ozogamicine est associé à des taux supérieurs de toxicité hématologique significative sur le plan clinique (rétablissement de la numération plaquettaire retardé et thrombopénie persistante). Des hémorragies de grade 3 ou supérieur ont été observées chez 30 patients (22,9 %) du groupe prenant le gemtuzumab ozogamicine et chez 13 patients (9,5 %) du groupe témoin. Le temps médian pour parvenir au rétablissement de la numération plaquettaire était plus long chez les patients du groupe prenant le gemtuzumab ozogamicine que chez les patients du groupe témoin pour chaque cycle de traitement.

Des analyses supplémentaires visant à déceler la thrombopénie persistante (c.-à-d. numération plaquettaire inférieure à $50 \times 10^9/l$ 45 jours après le jour 1 de la phase de traitement précédente lors de laquelle le patient a atteint un RCp) et grave (grades 3 et 4) ont montré que davantage de patients sont touchés dans le groupe prenant le gemtuzumab ozogamicine (20,4 %) que dans le groupe témoin (2,0 %).

L'hépatotoxicité de grade 3 ou supérieur a été plus souvent associée au gemtuzumab ozogamicine (13 % dans le groupe gemtuzumab ozogamicine par rapport à 6 % dans le groupe témoin). Un total de six patients (4,6 %) du groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine et de deux patients (1,5 %) du groupe témoin ont présenté une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique ($p = 0,165$).

Six patients (4,6 %) du groupe traité par le gemtuzumab ozogamicine et cinq patients (3,6 %) du groupe témoin sont décédés durant la période allant du moment de la première dose de chimiothérapie à 28 jours après la dernière dose du traitement à l'étude.

Besoin et fardeau de la maladie : besoin constant de trouver des options de traitement efficaces qui offrent un avantage potentiel sur le plan de la survie

Le taux d'incidence corrigé en fonction de l'âge de la LMA est de 4,1 sur 100 000. En 2019, on estimait à environ 1 675 le nombre de nouveaux cas de LMA au Canada. La LMA est diagnostiquée principalement chez les adultes, avec une légère prédominance chez les hommes, et l'âge médian au moment du diagnostic est de 66 ans. Le taux de survie globale à cinq ans est estimé à 21 %.

Les options de traitement offertes incluent la daunorubicine (ou l'idarubicine) et la cytarabine (protocole 3 et 7), qui sont utilisées pour l'induction de la rémission; alors que la cytarabine à forte dose (HiDAC) est utilisée en traitement de consolidation au Canada. Le FLAG-IDA est un régime posologique offert dans certaines provinces ou certains territoires pour induire la rémission. Dans la plupart des provinces et territoires du Canada, la midostaurine est financée en association avec la chimiothérapie d'induction par la cytarabine et la daunorubicine (ou l'idarubicine) et avec la chimiothérapie de consolidation par la cytarabine dans le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3. La greffe de cellules souches hématopoïétiques allogénique n'est offerte qu'à une faible proportion de patients atteints de LMA.

Commentaires de cliniciens inscrits : les cliniciens appuient le remboursement du gemtuzumab ozogamicine

Dans l'ensemble, les cliniciens appuient généralement le remboursement du gemtuzumab ozogamicine, puisque les patients atteints de LMA ont des perspectives médiocres et que les traitements actuels sont associés à des effets toxiques potentiellement mortels.

En général, les cliniciens ne croient pas que l'âge devrait être un critère d'admissibilité au gemtuzumab ozogamicine. En outre, ils expriment de l'incertitude quant au fait d'étendre l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine aux patients atteints de LMA **liée au**

traitement. Tous les cliniciens ayant émis des commentaires conviennent qu'aucune donnée n'appuie l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine en association avec la midostaurine et la chimiothérapie chez les patients ayant un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3. Un clinicien a suggéré que l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine soit élargie aux patients atteints de LMA réfractaire ou en rechute.

Valeurs et attentes des patients

Valeurs des patients atteints de LMA : le processus diagnostique n'est pas direct, les défis vécus durant le traitement de première intention et le besoin de fournir du soutien à la fois pour atténuer les symptômes physiques et émotionnels et les effets secondaires

En ce qui concerne les symptômes de la LMA, les patients ont signalé de la fatigue, de la fièvre, des sueurs nocturnes, des étourdissements et une sensation de tête légère, des ecchymoses ou des saignements, des éruptions cutanées et des changements cutanés. De nombreux répondants ont indiqué que le processus diagnostique n'était pas direct, et dans quelques cas de multiples visites chez le médecin ont été nécessaires avant que le diagnostic soit posé. Des répondants ont indiqué avoir d'abord confondu leurs symptômes avec ceux d'une grippe ou d'un rhume prolongé ou d'autres maladies. Des commentaires ont été émis concernant la difficulté à finalement recevoir un diagnostic, certains patients devant aller à de multiples rendez-vous et consulter différents médecins avant de recevoir un diagnostic.

Les patients ont été aux prises avec de nombreux défis durant le traitement de première intention comme des hospitalisations, des effets secondaires, des répercussions sur leur famille et la perte d'autonomie. La perte d'autonomie a nui à la capacité des répondants à prendre soin d'eux-mêmes, à prendre part à des activités et à utiliser des fonctions motrices de base.

Les répondants ont indiqué avoir besoin de soutien pour atténuer leurs symptômes physiques et émotionnels et les effets secondaires liés au traitement.

Valeurs des patients au sujet du traitement : accès à des options de traitement supplémentaires et efficaces, réduction des effets secondaires, amélioration de la qualité de vie

Les principaux éléments à considérer pour les patients en ce qui concerne les nouveaux traitements sont la réduction des effets secondaires, le maintien de la qualité de vie et la maîtrise de la maladie.

Un patient atteint de LMA avait déjà été traité par le gemtuzumab ozogamicine dans le cadre d'un essai clinique. Il a décrit le processus thérapeutique comme étant pratique puisqu'il pouvait le recevoir à son hôpital local. Cependant, le patient a été retiré de l'essai en raison d'effets secondaires; plus particulièrement, il a présenté une thrombopénie qui a « ralenti le rétablissement de la numération plaquettaire après chaque séance de chimiothérapie ».

Dans l'ensemble, les patients atteints de LMA accordent de l'importance à l'accès à des options de traitement additionnelles et efficaces, à la réduction des effets secondaires et à l'amélioration de la qualité de vie.

ÉVALUATION ÉCONOMIQUE

Modèle économique présenté : analyses cout/efficacité et cout/utilité

Le GOE a examiné les analyses cout/efficacité et cout/utilité du promoteur comparant le gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine à la daunorubicine et à la cytarabine dans le traitement des adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (sauf la LPA) qui n'ont pas été traités.

Fondement du modèle économique : modèle de transition d'états des cohortes de Markov

Un modèle de transition d'états des cohortes a été créé par le demandeur pour représenter les états de santé et les événements liés à la santé survenus tout au long du cheminement de la maladie et qui ont influencé les couts et les résultats. Le modèle comprend plusieurs états de santé : traitement d'induction, RC/RCp (comprend deux sous-états : traitement de consolidation et absence de traitement), rechute (comprend deux sous-états : traitement de sauvetage et traitement non curatif), maladie réfractaire (comprend deux sous-états : traitement de sauvetage et traitement non curatif), GCSH, RC/RCp après GCSH (comprend deux sous-états : avec et sans maladie du greffon contre l'hôte), guérison fonctionnelle (absence de traitement) et décès.

La durée du cycle du modèle est d'un mois et son horizon temporel est de 40 ans. Les taux de réponse et les données sur la survie de l'essai ALFA-0701 ont été utilisés pour déterminer les transitions d'états de santé. Les taux d'événements indésirables proviennent également de cette étude. Les valeurs d'utilité proviennent de la littérature publiée.

Couts liés au médicament : le gemtuzumab ozogamicine est un traitement d'appoint à la daunorubicine et à la cytarabine; son cout est de 20 000 \$ le flacon de 4,5 mg

La dose recommandée de gemtuzumab ozogamicine est de 3 mg/m² par dose (jusqu'à un maximum d'un flacon de 4,5 mg) injectée par perfusion sur une période de deux heures aux jours 1, 4 et 7 en association avec la daunorubicine à raison de 60 mg/m² par jour injectée par perfusion sur une période de 30 minutes aux jours 1 à 3 et avec la cytarabine à raison de 200 mg/m² par jour en perfusion continue aux jours 1 à 7.

Le gemtuzumab ozogamicine ne devrait pas être administré durant le second traitement d'induction.

On recommande jusqu'à deux cycles de consolidation de daunorubicine par voie intraveineuse (60 mg/m² pour un jour [premier cycle] ou deux jours [second cycle]) en association avec la cytarabine par voie intraveineuse (1 000 mg/m² toutes les 12 heures, injectés par perfusion sur une période de deux heures aux jours 1 à 4) et avec le gemtuzumab ozogamicine par voie intraveineuse (3 mg/m² par dose injectée par perfusion sur une période de deux heures jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 4,5 mg au jour 1).

Le cout du gemtuzumab ozogamicine est de 20 000 \$ le flacon de 4,5 mg.

Le cout de la daunorubicine est de 91 \$ le flacon de 20 mg.

Le cout de la cytarabine est le suivant :

- 5,09 \$ le flacon de 100 mg
- 76,85 \$ le flacon de 500 mg
- 153,25 \$ le flacon de 1 000 mg
- 306,50 \$ le flacon de 2 000 mg

Estimation du rapport cout/efficacité : peut être rentable

Le rapport cout/efficacité selon le scénario de base du demandeur est de 56 255 \$ l'année de vie ajustée en fonction de la qualité (AVAQ). La meilleure estimation du rapport cout/efficacité différentiel (RCED) du GOE pour le gemtuzumab ozogamicine en association avec la daunorubicine et la cytarabine lorsqu'on le compare à celui de la daunorubicine et de la cytarabine est de 102 938 \$ l'AVAQ.

- Deux hypothèses émises quant à la survie globale après la GCSH pourraient influencer le RCED, mais leur portée est inconnue. Les voici :
 - 1) La survie globale après la GCSH est considérée comme étant semblable pour tous les patients, que la GCSH ait lieu après une RC ou RCp de première ou de deuxième intention, quelles que soient les chimiothérapies reçues, que la maladie des patients ait été réfractaire au traitement d'induction ou que les patients aient subi une rechute.
 - 2) Des ajustements sont compris dans le modèle pour augmenter la survie prévue des patients après la GCSH et réduire la survie prévue des patients qui n'ont pas reçu la GCSH, et ce, de manière proportionnelle.
- Des couts supplémentaires qui n'ont pas été pris en compte dans le modèle soumis pourraient être engendrés par la surveillance additionnelle et les soins de soutien pour l'hépatotoxicité et les toxicités hématologiques, ou par les ressources additionnelles relatives au temps d'occupation du fauteuil en chimiothérapie, à la préparation des médicaments et aux soins infirmiers dans le groupe prenant le gemtuzumab ozogamicine. Le GOE croit que le RCED est sous-estimé.
- Les couts supplémentaires du gemtuzumab ozogamicine sont de 75 302 \$ (cout différentiel). Le pourcentage de patients recevant la GCSH après la rechute est le principal facteur influençant le cout différentiel.
- L'effet clinique supplémentaire du gemtuzumab ozogamicine est de 0,73 AVAQ (efficacité différentielle). L'horizon temporel est le principal facteur influençant l'efficacité différentielle.

Les limites du modèle économique décrit par le GOE comprennent la complexité du modèle et le manque de transparence; l'incertitude découlant de l'hétérogénéité de la population (l'inclusion de patients n'exprimant pas le CD33), l'extrapolation à long terme de la survie globale, l'horizon temporel trop long et l'augmentation des utilités (influencée par la toxicité des traitements); et l'omission de couts liés à la surveillance et à la prise en charge des événements indésirables. La meilleure estimation du GOE tient compte d'un horizon temporel de 15 ans, et les probabilités d'une GCSH pour les patients en rechute sont considérées comme identiques dans les deux groupes. En plus de son estimation du meilleur scénario, le GOE a effectué une analyse de cas qui comprend les patients ayant un risque cytogénétique favorable, intermédiaire ou inconnu (c.-à-d. qui exclut les patients ayant un risque cytogénétique défavorable) et a appliqué ce cas à son estimation du meilleur scénario. L'exclusion des patients atteints de LMA ayant un risque cytogénétique défavorable a mené à une diminution environ de moitié de l'estimation du meilleur scénario du GOE (54 440 \$ l'AVAQ par rapport à 102 938 \$ l'AVAQ).

L'équipe d'examen a demandé au demandeur de fournir une analyse économique par sous-groupes propre à la population visée par la demande de remboursement (c.-à-d. les patients exprimant le CD33), et il a répondu que le test n'avait pas été fait chez 28 % des patients. Ainsi, aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée pour les patients exprimant le CD33 seulement, et le GOE n'a pas été en mesure d'explorer ce paramètre.

Étant donné les limites du modèle économique soumis, le CEEP conclut qu'à la lumière de l'analyse économique du demandeur et au prix soumis, le gemtuzumab ozogamicine associé à la daunorubicine et à la cytarabine peut être considéré comme rentable comparativement à la daunorubicine et à la cytarabine chez les adultes atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 (à l'exception de la LPA) qui n'ont pas été traités, qui ont un bon indice fonctionnel et dont le risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (d'après la classification des risques de l'ELN 2017).

FAISABILITÉ DE L'ADOPTION

Aspects à prendre en considération dans la mise en œuvre et impact budgétaire : le nombre de patients admissibles au traitement par le gemtuzumab ozogamicine et la portée de l'expansion du marché sont les aspects qui influencent le plus l'incidence budgétaire

Les facteurs ayant la plus grande influence sur l'incidence budgétaire sont le nombre de patients admissibles au traitement par le gemtuzumab ozogamicine et la portée de l'expansion du marché. Le GOC et le GOE considèrent que la part du marché des années un à trois est sous-estimée. Par conséquent, le GOE a utilisé une part de marché différente, ce qui a mené à une incidence budgétaire plus élevée sur une période de trois ans que celle estimée par le promoteur. L'incidence budgétaire englobe tous les patients, quel que soit leur risque cytogénétique, et aucune analyse de cas excluant les patients ayant un risque cytogénétique défavorable n'a été demandée ou effectuée par le GOE (9 % des patients dans l'essai ALFA-0701 avaient un risque cytogénétique défavorable). Le Comité convient qu'une adoption plus importante sur le marché est une hypothèse raisonnable; par conséquent, il est d'avis que l'incidence budgétaire soumise est probablement sous-estimée. Ainsi, le Comité propose aux autorités sanitaires d'envisager de négocier des ententes de prix ou des structures de coût pour en améliorer l'abordabilité.

Des questions concernant les traitements actuellement financés, la population de patients admissibles, la mise en œuvre, et la séquence et la priorité des traitements sont abordées à l'annexe 1.

Au sujet de la recommandation

Le Comité d'experts en examen du PPEA

Le Comité d'experts en examen (CEEP) du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS formule ses recommandations conformément à son cadre de délibération. Voici les membres du Comité et leur fonction :

Membres du CEEP lors des délibérations

D ^{re} Maureen Trudeau, oncologue (présidente)	D ^r Anil Abraham Joy, oncologue
D ^{re} Catherine Moltzan, oncologue (vice-présidente)	D ^{re} Christine Kennedy, médecin de famille
Daryl Bell, patient substitut	D ^r Christian Kollmannsberger, oncologue
D ^r Kelvin Chan, oncologue	Cameron Lane, patient
Lauren Flay Charbonneau, pharmacienne	D ^r Christopher Longo, économiste de la santé
D ^r Winson Cheung, oncologue	Valerie McDonald, patiente
D ^r Michael Crump, oncologue	D ^{re} Marianne Taylor, oncologue
D ^r Avram Denburg, oncologue-pédiatre	D ^{re} W. Dominika Wranik, économiste de la santé
D ^{re} Leela John, pharmacienne	

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation initiale, à l'exception des personnes suivantes :

- Les D^{rs} Catherine Moltzan et Michael Crump, qui n'étaient pas présents à la réunion.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Tous les membres ont participé aux délibérations et au vote sur la recommandation finale, à l'exception des personnes suivantes :

- Le D^r Avram Denburg, qui n'était pas présent à la réunion.
- Le D^r Christopher Longo, qui était absent durant les délibérations et le vote sur ce médicament.
- La D^{re} Maureen Trudeau, qui n'a pas voté en raison de sa fonction de présidente du Comité.

Conflits d'intérêts

Tous les membres du Comité d'experts en examen du PPEA sont tenus de se conformer aux lignes directrices sur les conflits d'intérêts dans le cadre du PPEA; la déclaration de conflits d'intérêts de chaque membre paraît à la page du site Web de l'ACMTS et les membres du CEEP doivent divulguer les conflits d'intérêts au fur et à mesure. En ce qui concerne l'examen du gemtuzumab ozogamicine dans le traitement de la LMA, deux membres ont déclaré avoir un conflit réel, probable ou perçu, et selon l'application des lignes directrices sur les conflits d'intérêts du PPEA, ces membres n'ont pas été exclus du vote.

Sources d'information consultées

Pour éclairer ses délibérations, le CEEP a à sa disposition le rapport d'orientation clinique et le rapport d'orientation économique du PPEA, qui comprennent le résumé des observations de groupes de défense des intérêts de patients, de cliniciens inscrits et du Groupe consultatif provincial ainsi que la version originale des observations de groupes de défense des intérêts de patients. Les rapports d'orientation sont rédigés dans le cadre du processus d'examen du PPEA et sont diffusés sur le site Web. Pour plus de renseignements, veuillez consulter ces rapports d'orientation.

Consultation d'information du domaine public

Pour le PPEA, il est essentiel que les recommandations du CEEP s'appuient sur de l'information pouvant être diffusée publiquement. Toute l'information transmise au CEEP aux fins de délibération est traitée conformément aux lignes directrices de divulgation d'information dans le cadre du PPEA.

Usage de la présente recommandation

La présente recommandation du CEEP ne saurait tenir lieu d'avis ou de conseils professionnels. Elle se veut utile aux dirigeants et aux décideurs du secteur de la santé au Canada; elle est destinée à éclairer leur prise de décisions et, par là, à améliorer la qualité des services de santé. La recommandation, à laquelle des patients et d'autres personnes peuvent avoir accès, est diffusée à titre d'information et d'éducation exclusivement et elle ne saurait remplacer le discernement ou le jugement du clinicien dans la prise en

charge d'un patient en particulier, un autre jugement professionnel qui intervient dans la prise de décisions ni l'avis ou l'opinion en bonne et due forme d'un médecin.

Avis de non-responsabilité

Le PPEA n'offre pas de garantie, et ne saurait être tenu responsable, quant à l'exactitude, à l'exhaustivité ou à l'utilité de l'information, des médicaments, des thérapies, des traitements, des produits, des processus ou des services dont il est question ici. L'information est fournie telle quelle et il revient à l'utilisateur de la vérifier et de consulter un médecin pour savoir si elle s'applique dans son cas. Le PPEA ne saurait être tenu responsable de l'utilisation qui est faite de l'information contenue dans le présent document. Celui-ci se compose d'interprétations, d'analyses et d'opinions à propos de l'information provenant de sociétés pharmaceutiques, de comités de thérapie du cancer et d'autres sources. Le PPEA n'est pas responsable de l'utilisation de ces interprétations, analyses et opinions. Conformément aux principes directeurs qui ont présidé à la création du PPEA, toute constatation énoncée par lui n'est pas contraignante pour un organisme ou un bailleur de fonds. Le PPEA décline par les présentes toute responsabilité quant à l'utilisation faite des rapports qu'il produit (il est ici entendu que le mot « utilisation » désigne, sans toutefois s'y limiter, la décision d'un bailleur de fonds ou d'un autre organisme de faire sienne ou de passer outre une interprétation, une analyse ou une opinion énoncée dans un document du PPEA).

ANNEXE 1 : RÉPONSES DU CEEP AUX QUESTIONS DU GCP SUR LA MISE EN ŒUVRE

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<p>Traitements actuellement financés</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP mentionne que la daunorubicine (ou l'idarubicine) et la cytarabine sont utilisées en traitement d'induction et que la cytarabine à forte dose est utilisée en traitement de consolidation contre la LMA. Le traitement de comparaison dans l'essai ALFA-0701 était l'anthracycline et la cytarabine dans les phases d'induction et de consolidation. Comme le traitement de consolidation par la cytarabine est le traitement de référence actuel, le GCP souhaite obtenir de l'information sur le gemtuzumab ozogamicine en association avec le traitement de consolidation par la cytarabine à forte dose (HiDAC) et sur la comparaison entre ces deux régimes. Le FLAG-IDA est aussi offert dans certaines provinces et certains territoires. Quelques provinces et territoires financent la midostaurine en association avec la chimiothérapie d'induction par la cytarabine et la daunorubicine (ou l'idarubicine) et avec la chimiothérapie de consolidation par la cytarabine dans le traitement des adultes qui ont reçu un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3. Comme certains patients de l'essai ALFA-0701 étaient porteurs d'une mutation à duplication interne en tandem du gène FLT3, pour les patients atteints de LMA associée à une mutation du gène FLT3, le GCP souhaite obtenir de l'information comparative sur le gemtuzumab ozogamicine et la midostaurine (les deux avec une association chimiothérapeutique). 	<ul style="list-style-type: none"> Selon le GOC, il n'y a pas de données probantes solides selon lesquelles la daunorubicine est nécessaire dans un cycle de consolidation. Par conséquent, le GOC croit qu'il est peu probable que les centres de traitement de la leucémie canadiens suivent le modèle de chimiothérapie de consolidation exact suivi dans l'essai ALFA-0711. Le CEEP note qu'au Canada, l'HiDAC est souvent donné en traitement ambulatoire (en monothérapie) dans les cycles de consolidation et que le GOC ne voit pas cette différence de pratique comme un obstacle à l'adoption du gemtuzumab ozogamicine dans la pratique habituelle. Le GOC prévoit que le gemtuzumab ozogamicine en association avec deux cycles de traitement de consolidation par l'HiDAC en monothérapie offrira des résultats comparables. Cependant, dans le cas où un troisième cycle de traitement de consolidation par l'HiDAC devait être donné, le GOC ne recommande pas que le gemtuzumab ozogamicine en fasse partie, étant donné l'absence de données appuyant l'ajout du gemtuzumab ozogamicine au-delà d'un cycle de chimiothérapie d'induction et de deux cycles de chimiothérapie de consolidation. Par conséquent, le CEEP croit qu'il serait raisonnable de permettre deux cycles de traitement de consolidation par l'HiDAC. L'innocuité et l'efficacité du gemtuzumab ozogamicine en association avec la midostaurine sont inconnues. Les cliniciens inscrits ont noté qu'aucune donnée n'appuie l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine en association avec la midostaurine et la chimiothérapie chez les patients ayant un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel l'ajout du gemtuzumab ozogamicine à la midostaurine chez les patients atteints de LMA associée à une mutation du gène FLT3 qui n'ont pas été traités n'est pas recommandé.
<p>Admissibilité des patients</p> <ul style="list-style-type: none"> Le GCP souhaite savoir si l'ajout du gemtuzumab ozogamicine est approprié pour les cas suivants : <ul style="list-style-type: none"> Patients < 15 ans ou > 70 ans Patients atteints de LMA liée au traitement En association avec d'autres traitements (p. ex. FLAG-IDA, idarubicine, cytarabine à forte dose ou azacitidine) En association avec la midostaurine ainsi qu'une association chimiothérapeutique chez les patients ayant reçu un diagnostic récent de LMA associée à une mutation du gène FLT3. Patients atteints de LMA n'exprimant pas le CD33 	<ul style="list-style-type: none"> Le CEEP souligne que le critère d'admissibilité des patients dans l'essai ALFA-0701 était d'être âgé de 50 à 70 ans; cependant, l'indication approuvée par Santé Canada vise les adultes. Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les patients âgés de 70 ans ou plus ne présentant pas de risque cytogénétique défavorable devraient être admissibles au traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Étant donné que l'indication approuvée par Santé Canada vise les adultes, le CEEP ne recommande pas le gemtuzumab ozogamicine aux patients de moins de 18 ans. Il considère que ce groupe d'âge sort de la portée de l'indication, mais prend acte de l'essai COG AML 0531, qui porte sur l'innocuité et l'efficacité du gemtuzumab ozogamicine chez les enfants et les jeunes adultes dans un régime chimiothérapeutique différent.

Question du GCP	Recommandation du CEEP
<ul style="list-style-type: none"> • Si le remboursement est recommandé, le GCP fait valoir qu'il faudra se pencher sur les groupes de patients suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Les patients qui ont déjà commencé ou terminé une chimiothérapie d'induction. ○ Les patients qui ont déjà commencé un traitement de consolidation. • Il y a possibilité de dérive d'indication vers les patients qui ne reçoivent pas de chimiothérapie d'induction. Le GCP souhaite obtenir de l'information sur l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine chez les patients qui entreprennent une réinduction et une consolidation, mais reconnaît que cela pourrait sortir du cadre de l'examen actuel, qui vise les patients atteints de LMA de novo et exprimant le CD33 qui n'ont pas été traités. Il est aussi possible que la dérive touche les patients plus âgés en contexte de rechute, qui recevraient le médicament en monothérapie pour la LMA exprimant le CD33. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP fait remarquer que les patients atteints de LMA liée au traitement ne sont pas inclus dans l'essai ALFA-0701. Le GOC croit que pour les patients qui ont déjà reçu une chimiothérapie systémique, il serait plausible qu'il y ait un risque accru de MVO hépatique après l'exposition au gemtuzumab ozogamicine. Les cliniciens inscrits ont exprimé leur incertitude quant à l'élargissement de l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine aux patients atteints de LMA liée au traitement. Après avoir examiné les commentaires reçus, le GCP a demandé des éclaircissements sur l'admissibilité des patients atteints de LMA liée au traitement. Ainsi, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel les données sont insuffisantes pour recommander le gemtuzumab ozogamicine chez les patients atteints de LMA liée au traitement même si leur risque cytogénétique/génétique est favorable ou intermédiaire. • Le CEEP note que le GOC perçoit la daunorubicine et l'idarubicine comme étant interchangeables pour ce qui est de l'anthracycline utilisée dans les traitements d'induction d'une rémission; par conséquent, le GOC recommande que la cytarabine soit utilisée en association avec la daunorubicine ou l'idarubicine. À l'inverse, le GOC souligne que les données sur l'innocuité et l'efficacité du gemtuzumab ozogamicine en association avec d'autres régimes d'induction (p. ex. FLAG-IDA, anthracycline associée à l'HIDAC, ou azacitidine) sont très limitées; il ne recommande donc pas l'ajout du gemtuzumab ozogamicine à d'autres traitements pour la prise en charge de la LMA non traitée. Le CEEP convient que la cytarabine en association avec la daunorubicine ou l'idarubicine peut être utilisée, et que l'association du gemtuzumab ozogamicine à d'autres traitements (p. ex. FLAG-IDA, anthracycline associée à l'HIDAC, ou azacitidine) n'est pas recommandée. • Le CEEP mentionne que dans l'essai ALFA-0701, il a été établi que moins de 1 % des patients n'exprimaient pas le CD33 et que l'expression du CD33 n'était pas connue chez plus du quart des patients. Il note aussi que, selon le GOC, au moment du diagnostic, le CD33 est exprimé dans la majorité (plus de 90 %) des cas de LMA et que les patients chez qui le CD33 n'est pas exprimé au moment du diagnostic ont peu de chances de tirer des avantages cliniquement importants de l'ajout du gemtuzumab ozogamicine. Par conséquent, le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel le gemtuzumab ozogamicine n'est pas recommandé chez ces patients. • En ce qui concerne les patients qui ont déjà commencé ou terminé une chimiothérapie d'induction ou ceux qui ont déjà commencé un traitement de consolidation, le CEEP note que le GOC reconnaît qu'il s'agit d'une situation rare et qu'une discussion individuelle devrait avoir lieu pour prendre une décision. • Le CEEP partage l'avis du GOC selon lequel un deuxième traitement (réinduction et consolidation) par un régime à base de gemtuzumab ozogamicine n'est pas recommandé en raison du manque de données sur les bienfaits du gemtuzumab ozogamicine chez les patients atteints d'une LMA réfractaire ou en rechute. Selon les cliniciens inscrits, en général, les

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	<p>cliniciens n'appuient pas non plus l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine en monothérapie en traitement de première intention; par conséquent, le CEEP ne recommande pas l'utilisation du gemtuzumab ozogamicine dans ce contexte.</p>
<p>Facteurs de mise en œuvre</p> <ul style="list-style-type: none"> • La dose recommandée du gemtuzumab ozogamicine est de 3 mg/m² (jusqu'à une dose maximale d'un flacon de 4,5 ml); le maximum d'un flacon est un facteur favorisant la mise en œuvre puisqu'il limite le gaspillage. • Le gemtuzumab ozogamicine est un médicament injecté par voie intraveineuse donné en traitement d'appoint à la chimiothérapie d'induction et de consolidation actuelle par voie intraveineuse. • Le GCP note que le gemtuzumab ozogamicine est administré par perfusion intraveineuse sur une période de deux heures et que le traitement serait donné à l'hôpital et en milieu clinique puisque le traitement d'induction s'administre avec hospitalisation et que la chimiothérapie de consolidation peut nécessiter une hospitalisation chez les patients plus âgés. La chimiothérapie de consolidation est administrée en consultation externe pour la plupart des adultes. Il s'agirait d'un obstacle puisqu'il y aurait une augmentation du temps d'utilisation de fauteuil de chimiothérapie, du temps de préparation des médicaments et des ressources de soins infirmiers nécessaires. Le temps de fauteuil additionnel pour la perfusion et la surveillance peut poser problème, particulièrement lorsque l'administration se fait le même jour que la cytarabine à forte dose, dont la perfusion dure trois heures. Le GCP note également que le médicament doit être exposé le moins possible à la lumière durant sa préparation. Une surveillance et des ressources de soins de soutien seront nécessaires pour l'hépatotoxicité et les toxicités hématologiques. Le défibrotide n'est pas offert dans l'ensemble des provinces et territoires en cas de MVO. • Le GCP note qu'étant donné la complexité de la LMA, le gemtuzumab ozogamicine sera vraisemblablement administré seulement dans les centres de traitement où les cliniciens ont une expérience pratique de cette maladie. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP note que le maximum d'un flacon est un facteur favorisant la mise en œuvre puisqu'il limite le gaspillage. • Le CEEP partage l'avis du GCP selon lequel le gemtuzumab ozogamicine est un traitement d'appoint à la chimiothérapie d'induction et de consolidation actuelle par voie intraveineuse. • Le CEEP reconnaît qu'il y aura une augmentation du temps d'utilisation de fauteuil, du temps de préparation des médicaments et des ressources infirmières nécessaires, ainsi qu'un besoin de surveillance et de ressources de soins de soutien pour l'hépatotoxicité et les toxicités hématologiques. • Le CEEP est d'accord avec le GCP qu'étant donné la complexité de la LMA, le gemtuzumab ozogamicine sera vraisemblablement administré seulement dans les centres de traitement où les cliniciens ont une expérience pratique de cette maladie.
<p>Séquence et priorité des traitements</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le GCP souhaite obtenir de l'information sur les éléments suivants : <ul style="list-style-type: none"> ○ Pour les patients atteints de LMA associée à une mutation du gène FLT3, y a-t-il une préférence pour le gemtuzumab ozogamicine ou la midostaurine, ou bien les patients devraient-ils recevoir les deux? ○ Dans quels scénarios cliniques le gemtuzumab ozogamicine ou la chimiothérapie seule serait l'option de traitement à privilégier? ○ Quelles options de traitement seraient offertes aux patients dont la maladie évolue malgré la prise du gemtuzumab ozogamicine? 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP partage l'avis du GOC, qui recommande que la décision d'utiliser le gemtuzumab ozogamicine ou la midostaurine soit prise au cas par cas. Au moment de l'examen, cette demande n'était pas comprise dans les commentaires initiaux du GCP. Ainsi, elle n'a pas été prise en compte dans le rapport d'orientation clinique initial. Le GOC croit que, chez les patients atteints de LMA associée à une mutation du gène FLT3, la midostaurine (dans tous les groupes de risque cytogénétique) et le gemtuzumab (dans les groupes de risque favorable ou intermédiaire) confèrent probablement les mêmes bénéfices cliniques aux patients. Cependant, on ne sait pas lequel est préférable ou supérieur. Le GOC note qu'une fois que la midostaurine a été choisie pour un patient donné, il serait exceptionnel de passer au gemtuzumab à un stade ultérieur,

Question du GCP	Recommandation du CEEP
	<p>moins que le patient ne soit intolérant à la midostaurine ou ait de la difficulté à y avoir accès. Le CEEP a discuté de la demande du GCP et des commentaires du GOC et conclut qu'il n'est pas recommandé de passer de la midostaurine au gemtuzumab à moins que le patient soit intolérant à la midostaurine ou qu'il ait de la difficulté à y avoir accès.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP note que la chimiothérapie seule peut être l'option de traitement à privilégier pour les patients présentant un risque cytogénétique défavorable, comme il est mentionné dans les commentaires des cliniciens inscrits. • Le CEEP partage l'avis des cliniciens inscrits selon lequel en cas d'évolution de la maladie durant le traitement par le gemtuzumab ozogamicine, les options de traitement offertes aux patients comprendraient celles qui sont déjà offertes, comme la chimiothérapie de sauvetage ou la greffe de cellules souches allogénique.
<p>Test diagnostique compagnon</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les tests de détection du CD33 et d'analyse du risque cytogénétique sont offerts dans l'ensemble des provinces et territoires. 	<ul style="list-style-type: none"> • Le CEEP convient que le test cytogénétique est nécessaire pour déterminer le risque avant l'instauration d'un traitement par le gemtuzumab ozogamicine. Le Comité note que le test cytogénétique est offert dans l'ensemble des provinces et territoires; cependant, il remarque aussi que la rapidité d'obtention des résultats varie. Par conséquent, il serait préférable que les autorités de la santé exigent un test cytogénétique rapide. Dans le cas où le risque cytogénétique du patient est inconnu (en raison de l'échec du test) ou où les résultats du test cytogénétique ne sont pas encore disponibles, le gemtuzumab ozogamicine pourrait être administré en traitement d'induction. Les patients peuvent commencer un traitement de consolidation par le gemtuzumab ozogamicine lorsqu'ils ont la confirmation que leur risque cytogénétique est favorable, intermédiaire ou inconnu (en raison de l'échec du test). Si le risque cytogénétique auparavant inconnu d'un patient s'avère défavorable, le CEEP recommande l'arrêt du traitement par le gemtuzumab ozogamicine.

ALFA = Acute Leukemia French Association; CEEP = Comité d'experts en examen du Programme pancanadien d'évaluation des anticancéreux (PPEA) de l'ACMTS; FLAG-IDA = fludarabine, idarubicine, facteur stimulant les colonies de granulocytes et cytarabine à forte dose; FLT3 = tyrosine kinase 3 apparenté à FMS; GCP = Groupe consultatif provincial; GOC = Groupe d'orientation clinique; HiDAC = cytarabine à forte dose; ITD = duplication interne en tandem; LMA = leucémie myéloïde aigüe; MVO = maladie veino-occlusive.